Vergleich von 4 Rheumadiagnosen (Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus, Erythematodes, Morbus Bechterew, Primäre Osteoarthrose) auf der Basis eines Rheumaregisters

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gerd Schiffer

1983

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik C
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. H.L. Krüskemper

Vergleich von 4 Rheumadiagnosen (Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematodes, Morbus Bechterew, Primäre Osteoarthrose) auf der Basis eines Rheumaregisters.

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin. Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf vorgelegt von

Gerd Schiffer

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan:
gez.: Prof. Dr. med. G. Arnold

Referent:
gez.:
Prof. Dr. H.L. Krüskemper

Koreferent:
gez.:
Priv.-Doz. Dr. O. Richter

Gliederung

..... Seite

A) Das Rheumaregister der Medizinischen Klinik C der Universität Düsseldorf 1

B) Die statistische Auswertung im Rheumaregister 3

C) Datenüberprüfung mit Varianz-, Diskriminanz- und Clusteranalyse 14

1. Varianzanalyse.....14
2. Diskriminanzanalyse.....19
3. Clusteranalyse.....21

D) Andere Dokumentationssysteme und ihre statistische Auswertung.....29

E) Zusammenfassung.....33

F) Literaturverzeichnis.....35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0118

Das Rheumaregister der Med. Klinik C der Universität Düsseldorf

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Anwendung verschiedener statistischer Programme im Rheumaregister der medizinischen Klinik C der Universität Düsseldorf (8). Dieses medizinische Dokumentationssystem ermöglicht die systematische Erfassung klinischer und laborchemischer Befunddaten, wodurch neben einer genauen Verlaufskontrolle die Diagnostik von Krankheitsbildern des rheumatischen Formenkreises unterstützt wird.

In den letzten 2 Jahren wurden die Erhebungsbögen von über 600 Rheumapatienten auf Datenträger gespeichert. Da ein für die Diagnosestellung gültiges Bezugs- oder Außenkriterium bisher fehlt, gründen sich die gestellten Diagnosen auf definierte Krankheitskriterien (4,10).

In der vorliegenden Arbeit sollte mittels verschiedener statistischer Methoden die diagnostische Relevanz von klinischen und serologischen Parametern für die Diagnosen Rheumatoide Arthritis (RA), Morbus Bechterew (SPA), Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) und primäre Osteoarthrose (OA) untersucht werden. Durch die Anwendung von Retrieval-Suchanfragen sowie Varianz-, Diskriminanz- und Cluster-Analysen sollten Symptomkonstellationen der vier Diagnosen gegenübergestellt und auf ihre diagnostische Signifikanz überprüft werden. So sollte mit der Varianzanalyse getestet werden, ob die Erwartungswerte einer Zufallsvariablen, wie zum Beispiel einer bestimmten n-DNA-Antikörperkonzentration, sich in den vier Diagnosen unterscheiden.

Es sollte so kontrolliert werden, ob sich signifikante Unterschiede in den Patientengruppen-Mittelwerten für bestimmte Laborparameter ergeben. Mit der Diskriminanzanalyse sollte ermittelt werden, ob sich die vier Diagnosen im untersuchten Patientenkollektiv durch "krankheitsspezifische" Parameter eindeutig voneinander abgrenzen lassen. Durch die Anwendung der Clusteranalyse sollte letztlich überprüft werden, ob und wieweit sich Paralellen in der Symptomkonstellation der Patienten innerhalb einer Krankheitsgruppe und im Vergleich zu den anderen drei Diagnosen finden.

Alle statistischen Auswertungen des abgespeicherten Materials sind explorative Analysen.

Das Rheumaregister stellt eine patientenbezogene Dokumentation dar, in der auf der Basis des Datenbanksystems Meddok (7) Patienten mit bestimmten Symptomen oder gestellte Diagnosen mit vergleichbaren Symptomkonstellationen aufzufinden sind. So ist es möglich, jedes im Rheumaregister (Erhebungsbogen) dokumentierte Merkmal mit jedem anderen im Register enthaltenen Befund (Merkmal) zu verknüpfen und statistisch auszuwerten. Die an das Rheumaregister (Summe aller bisher abgespeicherten Erhebungsbögen) gerichteten Suchanfragen erfolgen mit einem Retrieval System (Darstellung beliebiger bisher gespeicherter Information), das uneingeschränkt Kombinationen von Suchanfragen an das Rheumaregister ermöglicht.

Die statistische Auswertung im Rheumaregister

Descriptive Daten, mit denen Ausprägungen von Merkmalen oder übergeordnete Strukturen selektiert werden können, unterstützen Retrieval-Anfragen, indem sie zum Beispiel alle Patienten mit dem Symptom Morgensteifigkeit auflisten können. Nach Bereitstellung einer Ergebnismenge, die diese Bedingung erfüllt, sind weitere Fragen möglich, wenn sie in einem definierten Zusammenhang mit der zuerst gestellten Bedingung stehen. So können descriptiven Parametern zusätzlich weitere Bedingungen zugeordnet werden, zum Beispiel: "Suche alle Patienten die folgende Bedingungen erfüllen": "Morgensteifigkeit = ja und Gelenkschmerzen = ja oder symmetrische Schwellung von Gelenken = ja und Latex-Rf (Rheumafaktor) nicht kleiner = 0050.

Als Ergebnis einer Retrieval-Anfrage, die zwei Bedingungen stellt, findet sich in einem Trainingsbeispiel folgende Verteilung von Rheuma-Diagnosen:

Abbildung 1:

Retrieval-Suchanfrage: Patienten mit Latex-Rf ≥ 160

und Untersuchungsart : Erstuntersuchung

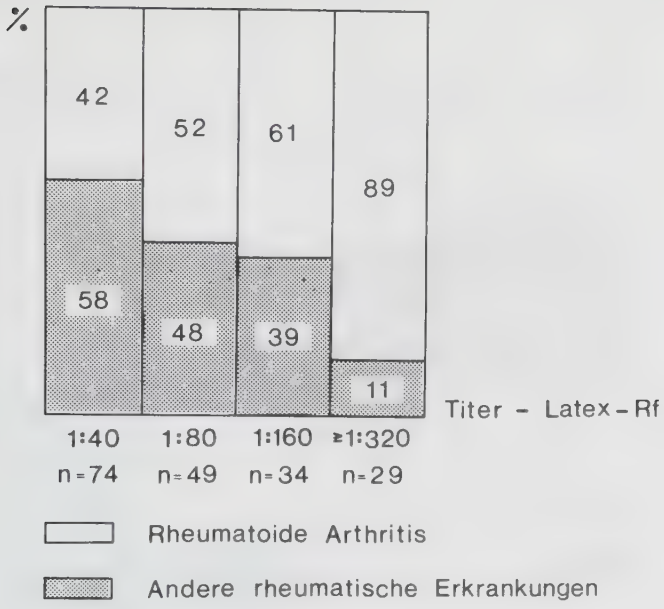
Ergebnismenge : 38 Patienten

	n		
	4	10.52%	Andere Diagnosen
001	24	63.15 %	Rheumatoide Arthritis RA
003	4	10.52%	Systemischer Lupus Erythematodes SLE
024	2	5.26%	Psoriasis Arthritis
027	1	2.63%	Primäre Osteoarthrose
V01	1	2.63%	Verdacht auf RA
V03	1	2.63%	Verdacht auf SLE
V20	1	2.63%	Verdacht auf M. Bechterew

Die Differentialdiagnose entzündlich rheumatischer Erkrankungen ist charakterisiert durch die synoptische Betrachtung zahlreicher klinischer und serologischer Parameter, wobei in der vorliegenden Arbeit durch verschiedene Retrieval-Suchanfragen und ein sich jeweils anschließendes BMDP-Programm Korrelationen der im Register enthaltenen Labordaten zu anderen Befunddaten aufgestellt wurden.
So erfolgte neben der Untersuchung der bekannten diagnostischen Parameter wie Rheumafaktoren, der antinucleäre und der n-DNA-Antikörper eine Überprüfung zum Beispiel der Parameter des Blutbildes, der Elektrophorese, der Immunglobuline sowie der Komplementfaktoren C_3 und C_4. In 81 Korrelationsaufstellungen von jeweils zwei Laborparametern fanden sich bei 170 Patienten außer der bekannten signifikanten Korrelation von Latex-Rf / Waaler-Rose-Rf ($r = 0,95$) nur Korrelationskoeffizienten mit $r = 0,62$, womit sich kein neues Diagnosekriterium fand.

Die Berücksichtigung der Titerstufen von Rheumafaktoren und ANA-Antikörper sowie Konzentrationen von n-DNA-Antikörpern sollte zeigen, ob sich hierdurch für einen dieser serologischen Parameter eine noch größere diagnostische Spezifität ergibt, und diese damit ab bestimmten Titern oder Konzentrationen eine präzisere Entscheidungshilfe für eine der vier Diagnosen darstellen.
Wie in Abbildung 2 erkennbar, ist die diagnostische Spezifität des Rheumafaktors (Latex-Rf) ab einem Titer von 1:320 für die Diagnose rheumatoide Arthritis (89 %) am größten, da solche Titer nur selten bei Vorliegen anderer Rheumadiagnosen (11 %) gemessen werden konnten.

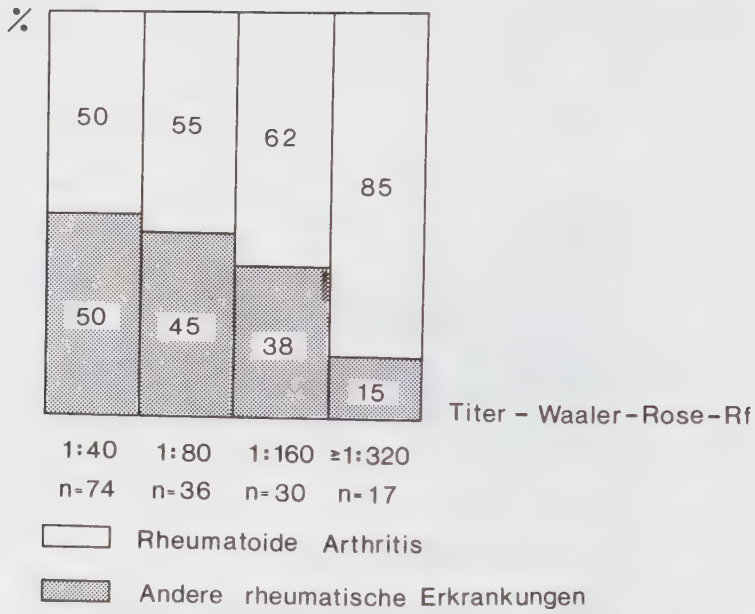
Abbildung 2:



Die Untersuchungen zeigten auch, daß mit steigendem Rf-Titer im Waaler-Rose-Test (Abbildung 3) eine RA wahrscheinlicher wird.

Diese Ergebnisse korrelieren eng mit den Untersuchungen von J. Biando und N.A. Cummings (2).

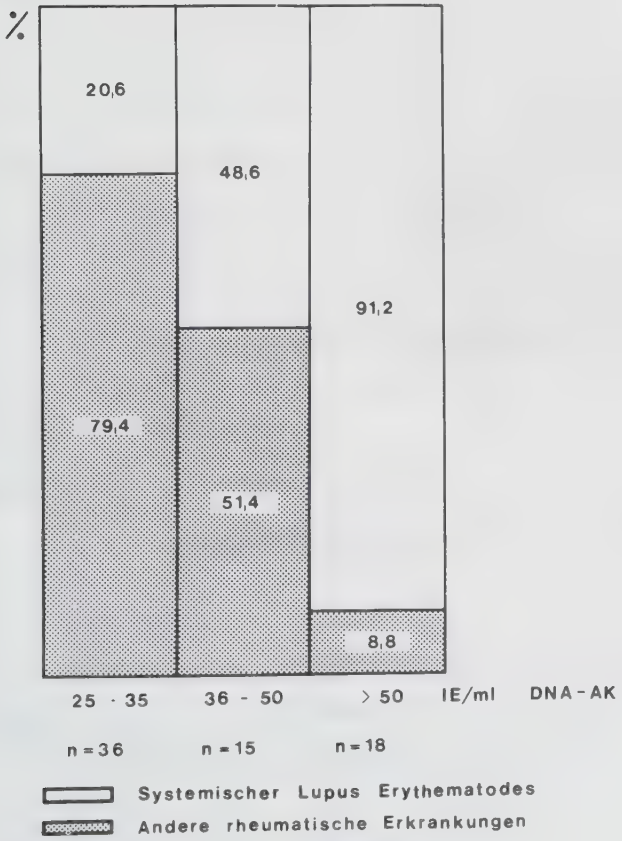
Abbildung 3:



Der Nachweis von n-DNA-Antikörperkonzentrationen unterstützt die Diagnosestellung und die Verlaufskontrolle des systemischen Lupus Erythematodes (SLE) (1).
Aufgrund der durchgeführten Retrieval-Anweisungen ist auch hier erkennbar, daß mit steigender n-DNA-Antikörperkonzentration die Häufigkeit anderer rheumatischer Erkrankungen im Vergleich zum SLE deutlich abnimmt.

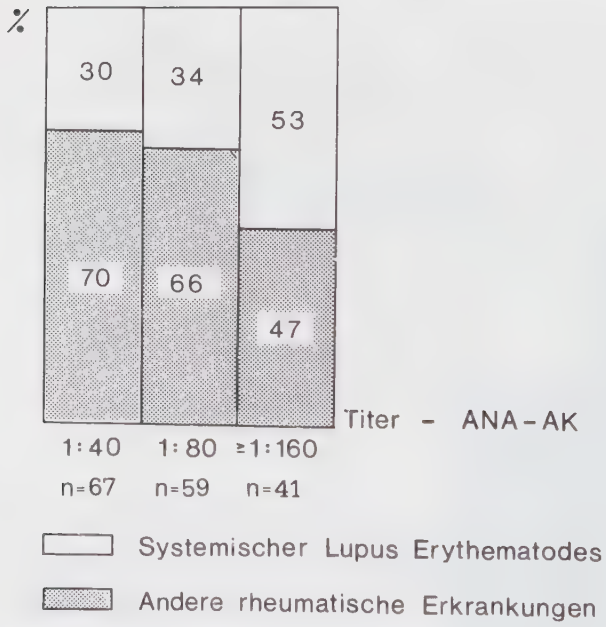
Im untersuchten Kollektiv, (Abbildung 4) findet sich für den n-DNA-Antikörper oberhalb einer Konzentration von - 50 IE/ml eine hohe diagnostische Spezifität für den SLE (91,2 %)

Abbildung 4:



Die Diagnosezuordnung der antinucleären Antikörper unter Berücksichtigung ihres Titers führte zu dem in Abbildung 5 aufgezeigten Ergebnis:

Abbildung 5:



Ab einer Titerstufe von 1:80 (n = 59) lag der Anteil der SLE-Patienten bei 34 % (n = 20), wobei keine der drei anderen Diagnosen mit einem höheren Prozentsatz vertreten war.

Eine ausgeprägte Assoziation des antinucleären Antikörpers zum SLE ist erkennbar ab einer Titerstufe von 1:160, der Anteil der SLE-Patienten (n = 21) an der Gesamtpatientenzahl (n = 41) beträgt hier 53 %. Die gezeigten Ergebnisse betonen die größere diagnostische Spezifität der n-DNA-Antikörper gegenüber den ANA-Antikörpern für die Diagnose des SLE. Sowohl für den Rheumafaktor als auch für den ANA-und n-DNA-Antikörper trifft zu, daß die diagnostische Spezifität mit steigendem Titer oder ab höheren Konzentrationen noch eindrucksvoll zunimmt.
Die von Cohen und Mitarbeitern (4) 1971 aufgestellten SLE-Klassifikationskriterien (ARA-Kriterien) werden angewandt in der Diagnostik des SLE sowie in der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Da die ARA-Kriterien - (American Rheumatism Association Criteria) besonders die klinische Symptomatik des SLE charakterisieren, sollte durch einen Vergleich des untersuchten SLE Kollektivs (n = 35) mit einem von Trimble und Mitarbeitern (13) untersuchten Kollektiv der diagnostische Stellenwert dieser klinischen Parameter dargestellt werden.

Tabelle 1:

	Düsseldorf n = 35	Memphis n = 25
Arthralgien	96 %	100 %
Raynaud Symptomatik	65 %	44 %
Schmetterlingserythem	62 %	40 %
Haarausfall	55 %	40 %
Lichtempfindlichkeit	55 %	28 %
Erythem discoid	35 %	32 %
Ulceration Oral / Nasal	28 %	16 %
Pleuritis/Perikarditis	28 %	60 %
Psychose/Krampfanfall	14 %	20 %

In beiden Patientengruppen ist ein gehäuftes Auftreten von Arthralgien, Raynaud-Symptomatik, Schmetterlingserythem und Haarausfall erkennbar; jeweils ein Kollektiv zeigt ein gleichem Verhalten für die Krankheitscharakteristika Lichtempfindlichkeit und Pleuritis/Perikarditis. So haben gerade diese Kriterien in der differentialdiagnostischen Betrachtung entzündlich rheumatischer Erkrankungen eine besondere Bedeutung, da SLE Patienten mit dieser Symptomkonstellation sich leichter von Patienten mit anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen abgrenzen lassen.

Eine ähnliche Frequenzverteilung einzelner ARA-Kriterien finden auch Davis und Mitarbeiter (5).

Eine möglicherweise günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes aufgrund früher Diagnosestellung führte zur Untersuchung von Krankheitssymptomkonstellationen unter besonderer Berücksichtigung ihrer Dauer und ihres zeitlichen Auftretens.

70 Patienten mit RA gaben für das Zeitintervall 1975-1978 die in Tabelle 2 aufgeführten Krankheitszeichen an.

Tabelle 2:

Morgensteifigkeit	seit $\bar{x}$ 1975
Bewegungs- oder Druckschmerz	seit $\bar{x}$ 1975
Schwellung	seit $\bar{x}$ 1976
Symmetrische Schwellung von Gelenken	seit $\bar{x}$ 1977
Schwellung in weiteren Gelenken	seit $\bar{x}$ 1978

Die engere Zeitfolge im Auftreten der klinischen Krankheitscharakteristika bei RA unterstützt nicht nur die frühzeitige

Diagnosestellung bei RA, sondern betont zudem, daß das Vorliegen einer über Monate bestehenden Monarthritis ohne weitere klinische Gelenksymptomatik eher gegen die Ausbildung einer RA spricht. Überprüft man im untersuchten SLE Kollektiv (n = 35) innerhalb des Zeitintervalls 1969-1977 das Auftreten der ARA-Kriterien eines jeden Patienten, so fällt auf, daß der Beginn der Manifestation des SLE in der untersuchten Patientengruppe durch Arthralgien, Lichtempfindlichkeit, Pleuritis/Perikarditis sowie einer Raynaud Symptomatik charakterisiert ist.

Tabelle 3:

Arthralgien	seit $\bar{x}$ 1969 n = 17
Lichtempfindlichkeit	seit $\bar{x}$ 1969 n = 18
Pleuritis/Perikarditis	seit $\bar{x}$ 1971 n = 9
Raynaud Symptomatik	seit $\bar{x}$ 1972 n = 19
Erythem-discoid	seit $\bar{x}$ 1972 n = 10
Schmetterlingserythem	seit $\bar{x}$ 1973 n = 19
Haarausfall	seit $\bar{x}$ 1975 n = 15
Psychose/Krampfanfall	seit $\bar{x}$ 1976 n = 5
Ulcera der Mundschleimhaut	seit $\bar{x}$ 1977 n = 8

Die Zeitauflistung der klinischen Krankheitscharakteristika in Tabelle 3 unterstreicht, daß der SLE nicht selten oligosymptomatisch beginnt und das Zeitintervall des Auftretens mehrerer SLE typischer Krankheitscharakteristika sich über einen Zeitraum von mehreren Jahren erstrecken kann. In diesem Zusammenhang wird die Bedeutung des Nachweises von n-DNA-Antikörpern als serologisches Diagnosekriterium während des oligosymptomatischen Krankheitsbeginns besonders erkennbar.

Die häufig ähnliche klinische Symptomatik von Patienten mit einem Morbus Bechterew oder mit einer primären Osteoarthrose führte zur Überprüfung ihrer differentialdiagnostischen Abgrenzung.
Die mittels Retrieval-Suchanfragen erfolgte Gegenüberstellung (Tabelle 4) von anamnestischen Angaben, Funktionsparametern, Röntgenbefunden der Iliosacralfugen sowie der Untersuchung des HLA-B-27 zeigt zum einen viele Parallelen in den Befunddaten beider Patientenkollektive aufgrund der genannten Krankheitssymptomatik, zum anderen wird die differentialdiagnostische Relevanz Funktionsdiagnostik des röntgenologischen Iliosacralbefundes sowie der Untersuchung des HLA-B-27 erkennbar.

Gegenüber Patienten mit einer primären Osteoarthrose findet sich beim M. Bechterew oftmals eine Einschränkung folgender Funktionsparameter: Untersuchung nach Schober, Thoraxdifferenz (Atembreite) sowie Kinn/Brust-Abstand.
Die in Tabelle 4 enthaltenen Daten zur Röntgendiagnostik der Iliosacralfugen sowie die aufgezeigte Häufigkeit des positiven HLA-B-27-Befundes bei M. Bechterew geben beiden Untersuchungen einen hohen Stellenwert in der differentialdiagnostischen Abgrenzung von M. Bechterew und Osteoarthrose. Diese Ergebnisse korrelieren eng mit den von Calin und Mitarbeitern (3) aufgezeigten Associationen des HLA-B-27 zum M. Bechterew und der von Riley und Mitarbeitern (11) dargestellten Wertigkeit des Iliosacralfugenbefundes bei M. Bechterew.

Tabelle 4	M. Bechterew (n=49)	Primäre Osteoarthrose (n=65)
Kreuzschmerzen	n = 44 = 90 %	n = 57 = 88 %
N. Rückenschmerzen	n = 43 = 88 %	n = 22 = 32 %
Gelenkschwellung	n = 29 = 59 %	n = 34 = 50 %
Fersenschmerz	n = 16 = 33 %	n = 17 = 25 %
Rez. Gelenksteife	n = 7 = 14 %	n = 34 = 50 %
Thorax Differenz	n = 48 $\bar{x}$ = 5,45	n = 48 $\bar{x}$ = 6,72
Schober	n = 48 $\bar{x}$ =13,5	n = 65 $\bar{x}$ =14,9
Kinn/Brust-Abstand	n = 48 $\bar{x}$ = 1,45	n = 65 $\bar{x}$ = 0,5
Röntgen Is.-fugen		
Patienten Stadium 1	n = 12	n = 0
Patienten Stadium 2	n = 16	n = 0
Patienten Stadium 3	n = 11	n = 0
Patienten Stadium 4	n = 6	n = 0
Einseitig Stadium 1	n = 2	n = 0
Ohne Befund	n = 1	n = 65
HLA-B-27 positiv	n = 38 = 78 %	n = 0 = 0 %
negativ	n = 6 = 12 %	n =24 =37 %
keine Angaben	n = 6 = 10 %	n =41 =63 %

Datenüberprüfung mit Varianz.-, Diskriminanz- und Clusteranalyse

Varianzanalyse

Mit einer Auswahl von Laborbefunden aus über 600 abgespeicherten Erhebungsbögen ist eine explorative Datenanalyse möglich. Mittels einer Varianzanalyse sollte festgestellt werden, ob im dokumentierten Datenmaterial für einzelne Laborparameter Unterschiede in den diagnosebezogenen Mittelwerten vorliegen. Die Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie die differentialdiagnostische Abgrenzung der vier untersuchten Diagnosen sollte überprüft werden unter der Berücksichtigung folgender Labordaten: Gamma-Globuline, Rheumafaktoren und n-DNA-Antikörper.
Die Ergebnisse der für diese drei Laborparameter erstellten Varianzanalyse sind in den Tabellen 5-7 aufgeführt

Die in den Tabellen 5-7 vorgegebenen P-Werte (Tail Probability) sind die Überschreitungswahrscheinlichkeiten für die ebenfalls aufgeführten Werte der F-Statistik).

Ermittelte die Varianzanalyse für die Gamma-Globuline (Tabelle 5) im untersuchten SLE Kollektiv (n = 32) einerseits einen Mittelwert der oberhalb der Norm liegt, so ergibt sich andererseits hier aufgrund der Größe der Standardabweichung keine diagnostische Spezifität für die Diagnose SLE. Die Mittelwerte der Patienten mit RA (n = 71), SPA (n = 43) sowie primäre Osteoarthrose OA (n = 68) liegen im Normbereich.

HISTOGRAM OF * GG * (VARIABLE CASES DIVIDED INTO GROUPS BASED ON VAL ... J * DIAG * (VARIABLE 1)

	RA	SLE	BECH	OS	CASES WITH UNUSED VALUES FOR DIAG
VAR 7 EXCLUDED VALUES	****	*	**	*	

TABULATIONS AND COMPUTATIONS WHICH FOLLOW EXCLUDE VALUES LISTED ABOVE

MIDPOINTS					
42.000)					
40.500)					
39.000)		*			
37.500)		**			
36.000)					
34.500)					
33.000)*			*		
31.500)					
30.000)		*			
28.500)		*			
27.000)*					
25.500)*****					
24.000)*****		*	*	*	
22.500)*****		***	**	*	
21.000)******		M****	****	***	
19.500)*******		********	****	******	*
18.000)M****		**	M**********	*******	
16.500)**********		***	*******	M**********************	M
15.000)**********		**	******	**********	**
13.500)*******		**	****	**********	
12.000)******		*	*	***	
10.500)*			*		
9.000)					

GROUP MEANS ARE DENOTED BY M'S IF THEY COINCIDE WITH *'S, N'S OTHERWISE

MEAN	18.206	21.278	17.644	16.369	16.300
STD.DEV.	4.579	6.732	3.717	2.468	1.913
R.E.S.D.	4.783	5.835	3.091	2.355	0.0
S. E. M.	0.543	1.190	0.567	0.299	0.957
MAXIMUM	33.200	39.700	33.200	23.600	19.000
MINIMUM	11.100	12.700	10.900	11.600	14.500
SAMPLE SIZE	71	32	43	68	4

ALL GROUPS COMBINED (EXCEPT CASES WITH UNUSED VALUES FOR DIAG)

MEAN	17.969
STD.DEV.	4.591
R.E.S.D.	5.800
S. E. M.	0.313
MAXIMUM	39.700
MINIMUM	10.900
SAMPLE SIZE	214

********** ANALYSIS OF VARIANCE TABLE **********

SOURCE	SUM OF SQUARES	DF	MEAN SQUARE	F VALUE	TAIL PROBABILITY
BETWEEN GROUPS	532.9766	3	177.6589	9.67	0.0
WITHIN GROUPS	3859.6236	210	18.3792		
TOTAL	4392.6002	213			
LEVENE'S TEST FOR EQUAL VARIANCES		3, 210		9.41	0.0

ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE
TEST STATISTICS FOR WITHIN-GROUP
VARIANCES NOT ASSUMED TO BE EQUAL

WELCH	3, 86	7.67	0.0001
BROWN-FORSYTHE	3, 85	7.87	0.0001

Tabelle 5

HISTOGRAM OF * WAALER * (VARIABLE , CASES DIVIDED INTO GROUPS BASED ON VAL * DIAG * (VARIABLE 1)

	RA	SLE	RECH	OS	CASES WITH UNUSED VALUES FOR DIAG
VAR 8 EXCLUDED VALUES	*****	***	*	*	

TABULATIONS AND COMPUTATIONS WHICH FOLLOW EXCLUDE VALUES LISTED ABOVE

```
MIDPOINTS
********)
********)
********)*
9500.000)
9000.000)
8500.000)
8000.000)
7500.000)
7000.000)
6500.000)
6000.000)
5500.000)
5000.000)
4500.000)
4000.000)
3500.000)
3000.000)
2500.000)
2000.000)
1500.000)
1000.000)******
 500.000)H*************          ***
   0.0  )**********************51 M**********************27 M**********************44 M**********************68 M****
```

GROUP MEANS ARE DENOTED BY M'S IF THEY COINCIDE WITH *'S, N'S OTHERWISE

MEAN	361.623	85.100	6.205	19.309	17.000
STD.DEV.	1207.373	194.729	7.654	44.123	22.181
R.E.S.D.	508.729	147.819	4.597	29.966	0.0
S. E. M.	144.309	35.552	1.154	5.351	11.091
MAXIMUM	9999.000	750.000	50.000	250.000	50.000
MINIMUM	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000
SAMPLE SIZE	70	30	44	68	4

ALL GROUPS COMBINED (EXCEPT CASES WITH UNUSED VALUES FOR DIAG)	
MEAN	138.929
STD.DEV.	712.528
R.E.S.D.	211.435
S. E. M.	48.937
MAXIMUM	9999.000
MINIMUM	4.000
SAMPLE SIZE	212

ANALYSIS OF VARIANCE TABLE

SOURCE	SUM OF SQUARES	DF	MEAN SQUARE	F VALUE	TAIL PROBABILITY
BETWEEN GROUPS	5306689.2220	5	1768896.4073	3.61	0.0141
WITHIN GROUPS	**********	208	489506.0515		
TOTAL	**********	211			
LEVENE'S TEST FOR EQUAL VARIANCES		3, 208		6.03	0.0006
ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE TEST STATISTICS FOR WITHIN-GROUP VARIANCES NOT ASSUMED TO BE EQUAL					
WELCH		3, 80		5.45	0.0018
BROWN-FORSYTHE		3, 74		5.25	0.0024

Tabelle 6

```
HISTOGRAM OF * ANALYS * (VARIABLE        CASES DIVIDED INTO GROUPS BASED ON VAL  * DIAG     * (VARIABLE     1)

                                                                                                  CASES WITH
                                                                                                    UNUSED
                                                                                                   VALUES FOR
        HA                      SLE                     MECH                    OS                 DIAG
 VAR  8
EXCLUDED
 VALUES

        *****                   ***                     *                       *
   TABULATIONS AND COMPUTATIONS WHICH FOLLOW EXCLUDE VALUES LISTED ABOVE
MIDPOINTS
********)
********)
********)*
9500,000)
9000,000)
8500,000)
8000,000)
7500,000)
7000,000)
6500,000)
6000,000)
5500,000)
5000,000)
4500,000)
4000,000)
3500,000)
3000,000)
2500,000)
2000,000)
1500,000)
1000,000)******
 500,000)M***********          ***
   0,0   )*********************51 M*********************27 M*********************44 M*********************68 M***
GROUP MEANS ARE DENOTED BY M'S IF THEY COINCIDE WITH *'S, N'S OTHERWISE

MEAN          561,629              85,100                6,205                19,309                17,000
STD.DEV.     1207,375             194,729                7,654                44,125                22,161
R.E.S.D.      548,729             147,819                4,597                29,466                 6,0
S. E. M.      149,509              35,552                1,154                 5,351                11,091
MAXIMUM      9999,000             750,000               50,000               250,000               50,000
MINIMUM         4,000               4,000                4,000                 4,000                 4,000
SAMPLE SIZE        70                  50                   44                    68                     4

      ALL GROUPS COMBINED       ********************************  ANALYSIS OF VARIANCE TABLE  *******************************
(EXCEPT CASES WITH UNUSED VALUES *
  FOR DIAG     1               *    SOURCE                SUM OF SQUARES      DF      MEAN SQUARE    F VALUE    TAIL PROBABILITY
                               *
MEAN             138,929       *    BETWEEN GROUPS      5306689,2220          3   1768896,4073        3,61          0,0141
STD.DEV.         712,528       *    WITHIN  GROUPS      ***********         208    489506,0515
R.E.S.D.         211,435       *
S. E. M.          48,937       *    TOTAL               ***********         211
MAXIMUM         9999,000       ***************************************************************************************************
MINIMUM            4,000       *    LEVENE'S TEST FOR EQUAL VARIANCES     3, 208                        6,03          0,0006
SAMPLE SIZE          212       ***************************************************************************************************
                               *    ONE-WAY ANALYSIS OF VARIANCE
                               *    TEST STATISTICS FOR WITHIN-GROUP
                               *    VARIANCES NOT ASSUMED TO BE EQUAL
                               *       WELCH                      3,  80                        5,45          0,0018
                               *       BROWN-FORSYTHE             3,  74                        5,25          0,0024
```

Die Varianzanalyse der Rheumafaktoren im Waaler-Rose-Test (Tabelle 7) ergab für die RA den höchsten Rheumafaktor-Mittelwert mit 360 IE/ml. Niedrige Mittelwerte fanden sich beim SLE (85 IE/ml), der primären OA (19 IE/ml) und der SPA mit (6 IE/ml).

Der relativ hohe Rheumafaktor-Mittelwert beim SLE sowie die oberhalb der Norm leigenden Mittelwerte in den anderen untersuchten Diagnosen unterstreichen, daß ein qualitativer Nachweis des Rheumafaktors alleine keine diagnostische Bedeutung hat. Nur der quantitative Rheumafaktor-Nachweis gibt, wie aufgezeigt, dem Rheumafaktor ab einer entsprechenden Titerhöhe eine diagnostische Spezifität für die Diagnose RA.
Die n-DNA-Antikörperkonzentrationen wurden in der durchgeführten Varianzanalyse logarithmiert, da die empirische Verteilungsfunktion als logarithmische Normalverteilung charakterisiert ist. Wie aus Tabelle 7 erkennbar ist, liegt der n-DNA-Mittelwert mit 79 IE/ml (Normwert bis 25 IE/ml) im pathologischen Bereich und ist verglichen mit den Mittelwerten der anderen drei Diagnosen, die alle im Normbereich liegen, für die Diagnose SLE signifikant.
Aufgrund der durch die Varianzanalyse erhaltenen Mittelwerte unter zusätzlicher Berücksichtigung der Standardabweichung fand sich aber kein Parameter, der alleine hinreichend ist zur Sicherung einer der vier untersuchten Diagnosen.

Diskriminanzanalyse

Die Anwendung einer schrittweisen linearen Diskriminanzanalyse sollte zeigen, inwieweit mit Hilfe ausgewählter Laborparameter die Patienten den vier Diagnosegruppen des vorgegebenen Patientenkollektivs richtig zuzuordnen sind. In den durchgeführten Diskriminanzanalysen wurden nach Selektion durch Retrieval-Suchanfragen folgende Parameter ansgesucht: BSG_1/BSG_2, Latex-Rf, Waaler-Rose-Rf, n-DNA-Antikörper, C_3, C_4 und Gamma-Globuline.

Bei der Parameterkonstellation n-DNA-Antikörper, C_4, Latex-Rf und BSG_2 war die Zahl der der richtigen Diagnose zugeordneten Fälle maximal.

Mit dieser Kombination von Variablen wurde eine Diagnosezuordnung in 52 % der Fälle erreicht. Die erhaltene Zuordnungsmatrix ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: (ng = 158)

Gruppe	Prozentualer Anteil richtiger Zuordnung	Anzahl der Patienten, die einer Diagnose richtig zugeordnet wurden			
		RA	SLE	SPA	OA
RA n = 45	40 %	18	1	8	18
SLE n = 36	38,5 %	5	10	1	10
SPA n = 29	37,9 %	4	1	11	13
OA n = 58	75,9 %	6	0	8	44
Total	52,5 %	33	12	28	85

Von den Patienten mit der Diagnose RA, SLE und SPA wurden mittels der genannten Laborparameter maximal 40 % der richtigen Diagnose zugeordnet; bei der primären Osteoarthrose fand sich dagegen eine Zuordnungsrate von 75,9 %.

Sowohl der Einsatz von mehr als vier Variablen als auch die Modifikation ihrer Reihenfolge ergaben ungünstigere Diagnose-zuordnungen. Aufgrund der erfolgten Diskriminanzanalysen wird deutlich, daß die Diagnose-Spezifität der untersuchten Laborparameter oftmals nur gering ist und auch Kombinationen von Variablen nicht als"Marker" für eine der vier Diagnosen dienen können.

Clusteranalyse

Zur Untersuchung der Fragen, ob im vorgegebenen Patientenkollektiv Teilmengen von Patienten mit ähnlichen klinischen und serologischen Merkmalen enthalten sind und inwieweit diese Teilmengen den gestellten Diagnosen entsprechen, wurden Clusteranalysen durchgeführt.
Hierfür wird ein Satz von Merkmalen zur Patientencharakterisierung fest ausgewählt und aus den Merkmalsvektoren je zweier Patienten ein Koeffizient gebildet, dessen Wert zwischen 0 und 1 liegt und als Maß für die Ähnlichkeit der Merkmalvektoren der beiden Patienten angesehen wird. Die angewendete "Single Linkage Methode" ist ein hierarchisches Clusterverfahren, das aus der so gewonnenen Matrix von Ähnlichkeitskoeffizienten ein Dendrogramm (Verwandtschaftsbaum) erstellt, welches die durch diese Koeffizienten definierte Verwandschaft sichtbar macht.

Die benutzten Merkmale lassen sich nach ihrem Typ in drei Gruppen einteilen.

1) Qualitative Merkmale: Klinische Krankheitscharakteristika verschiedener Diagnosen.

   Als Ähnlichkeitskoeffizient wurde für diese Gruppe von Merkmalen der sogenannte "Simple-matching-Koeffizient" benutzt, der als Quotient aus der Zahl der bei zwei Patienten übereinstimmenden Merkmale und der Gesamtzahl der Merkmale (in der Gruppe) definiert ist.

2) Merkmale mit Ordinalskala: Gelenkmannequin

   Gelenkstatus von insgesamt 87 Gelenken mit jeweils 5

möglichen Ausprägungen: "Ohne Befund", "Gelenkschmerzen", "Gelenkschwellung", "Bewegungseinschränkung" und "Gelenkdeformierung" wurden mit 0, 5, 6, 7, und 9 bewertet.

3) Stetige Merkmale: Laborparameter

Entsprechend dem geschätzten Verteilungstyp wurden die eingesetzten Laborparameter wie BSG_1, BSG_2, Latex-Rf und Waaler-Rose-Rf logarithmiert.
Für die Merkmalsgruppe 2) und 3) wurden zunächst die Werte mittels Division durch Maximalwerte, zum Beispiel 9 bei 3, auf das Einheitsintervall normiert. Die durch die Gesamtzahl von Merkmalen der Gruppe dividierte Summe der absolut genommenen Differenz der einzelnen Merkmalsausprägungen von zwei Patienten ist ein "Abstandskoeffizient", dessen Differenz zu 1 als Ähnlichkeitskoeffizient benutzt wurde.
Insgesamt wurden 3 Analysen mit verschiedenen Merkmalssätzen durchgeführt:

a) Mit den Merkmalen der Gruppe 1 (43 Klinische Krankheitscharakteristika des Rheuma-Registers).
b) Mit den Merkmalen der Gruppe 1 und 3 (43 Klinische Krankheitscharakteristika des Rheumaregisters und eine Auswahl von Laborparametern).
c) Mit allen genannten Merkmalen (einschließlich des Gelenkbefundes).

Als Ähnlichkeitskoeffizient wurde die mit den Umfängen der entsprechenden Merkmalsgruppe gewichtete Summe der ober definierten Teilkoeffizienten benutzt.

Die Skala unter dem Dendrogramm gibt den Abstand der Objekte an; dessen Differenz zu 1 wird hier als Ähnlichkeitskoeffizient bezeichnet.
Die Analyse a) ergibt ein großes und weitere wesentlich kleinere Cluster auf dem Abstandsniveau 001 mit der Diagnose RA, womit hier die Parallelität der Symptomkonstellation von Patienten mit Rheumatoider Arthritis betont wird.
Hierdurch erhalten die klinischen Krankheitscharakteristika der RA eine gewisse diagnostische Spezifität.
Auf dem höheren Cluster 005 vereinigen sich zwei der kleineren Cluster, wobei im wesentlichen noch keine Patienten anderer Diagnosen innerhalb dieses "neuen"Clusters aufzufinden sind.
Auf dem Abstandsniveau 005 fallen weiterhin eine größere Anzahl von Patienten mit den Diagnosen SPA und primärer OA in ein Cluster, daß jedoch auf keinem niedrigeren Abstandsniveau in Teilcluster zerfällt, welche diese beiden Diagnosen getrennt repräsentieren würden.

Die mittels Retrieval-Suchanfrage erfolgte Gegenüberstellung von Krankheitscharakteristika der SPA und primärer OA zeigte, daß in der klinischen Präsentation beider Krankheitsbilder viele Parallelen bestehen, und nur durch den typischen Röntgenbefund der Iliosacralfugen, den oftmals positiven Ausfall des HLA-B-27 sowie das Vorliegen eingeschränkter Funktionsparameter die SPA sich in der Diagnostik von der primären OA abgrenzen läßt.
Die Clusteranalyse zeigt aber auf, daß bei synoptischer Betrachtung vieler Krankheitssymptome unter Wegfall einer Wichtung einzelner Parameter die differentialdiagnostische

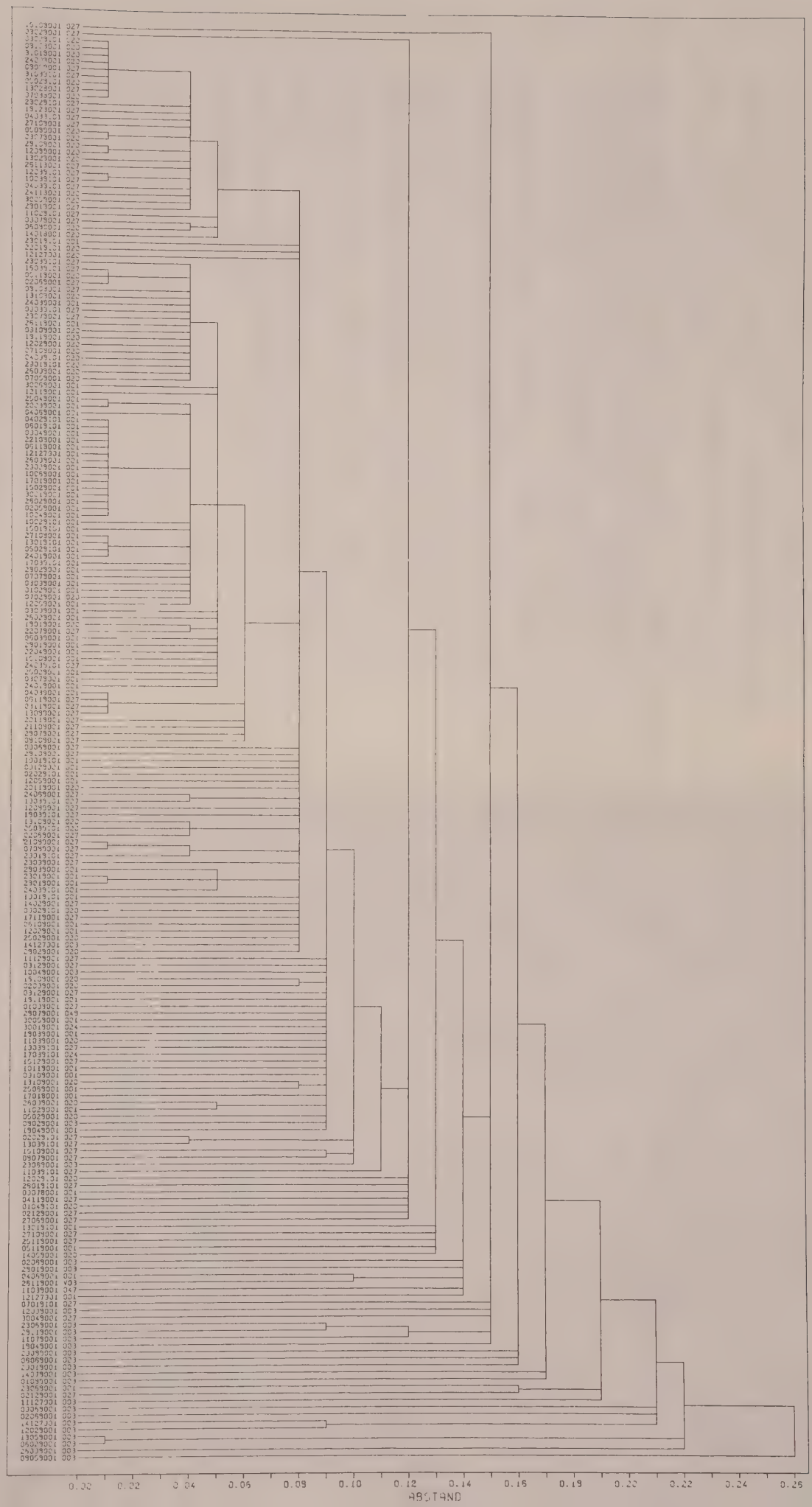
Abgrenzung zwischen SPA und primärer OA nicht möglich ist.

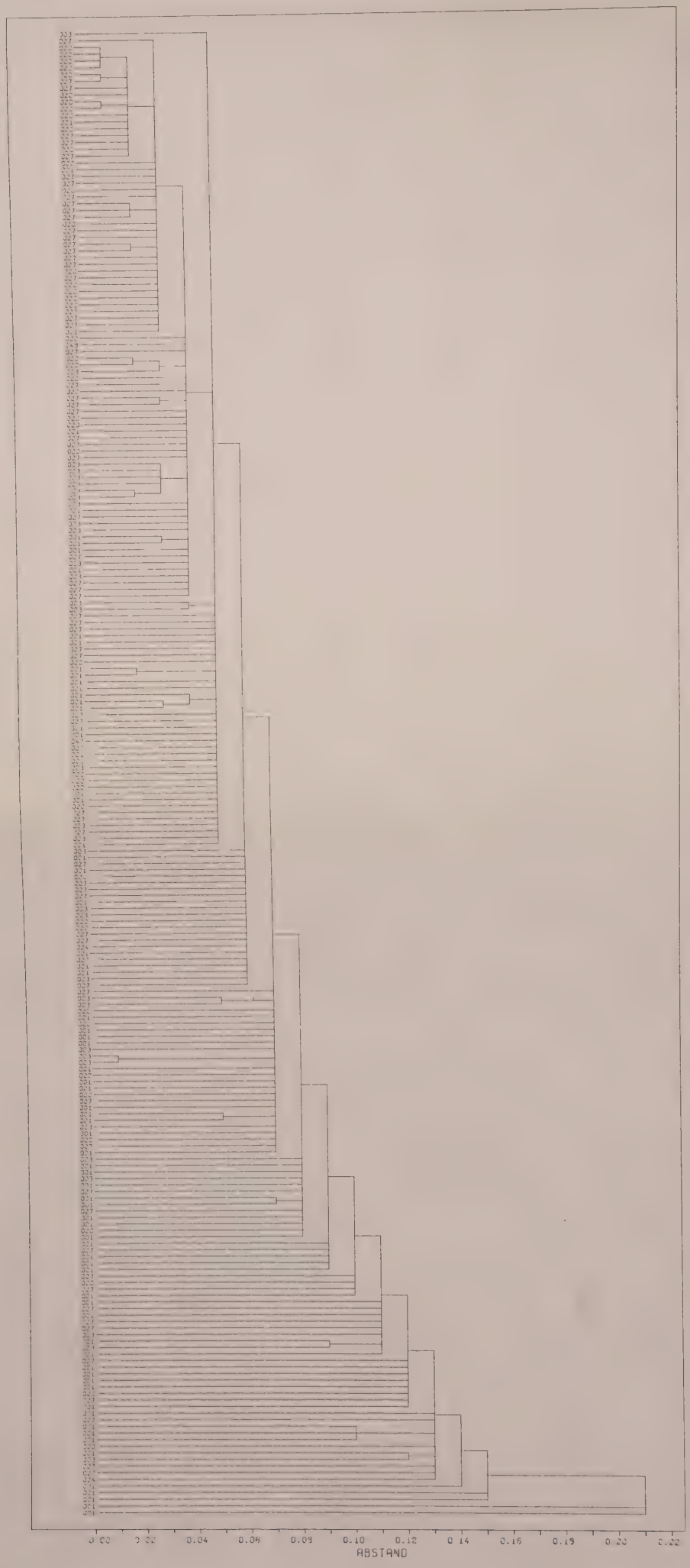
In der Analyse b), wo neben der klinischen Symptomatik zusätzlich einige Laborparameter zur Charakterisierung der Patienten einbezogen wurden, finden sich noch die bei Analyse a) gefundenen Cluster, allerdings alle mit einer geringeren Patientenzahl. Dieses Ergebnis weist auf die relativ geringe diagnostische Spezifität bestimmter Laborparameter hin. Wie auch schon in anderen statistischen Methoden zuvor dargelegt wurde, streuen zahlreiche Parameter gerade im unteren pathologischen Bereich und nur durch die quantitative Erfassung ab bestimmten Titern oder Konzentrationen ergibt sich zum Beispiel für den Rheumafaktor oder den n-DNA-Antikörper eine größere diagnostische Spezifität.
Nach erfolgter Hinzunahme der Merkmalausprägungen des Gelenkmannequins (Analyse c) ist das Cluster von RA-Patienten nicht mehr vorhanden. Das Patientenkollektiv ist aufgrund des umfassenden Satzes von Merkmalen, die jetzt einzeln wesentlich geringeres Gewicht erhalten, mehr oder weniger homogen.
Effekte, wie sie bei der Clusteranalyse auftreten können, sind in der Analyse c) zusätzlich erkennbar, in der zum ersten Mal ein Cluster von SLE Patienten (n = 6) vorliegt.
Die enge"Verwandtschaft" dieser Patienten ist dadurch erklärbar, daß bei diesen Patienten keine Gelenksymptomatik besteht und daher die Zahl der negativ übereinstimmenden Merkmale durch Berücksichtigung der Merkmalausprägungen des Gelenkmannequins hier besonders groß ist und die Patienten nur dadurch Parallelen in ihrer Symptomkonstellation zeigen. Es ist jedoch zu beachten, daß die ge-

nannten Cluster nur die Hälfte der Patienten mit der jeweiligen Diagnose enthalten und die anderen Patienten, die ebenfalls zur Diagnose RA oder SPA gehören, zum RA- oder SPA-Cluster keine nähere "Verwandtschaft" hier erkennen lassen als etwa die Patienten mit anderen Rheumadiagnosen. Auffallend ist, daß die SLE Patienten untereinander oder zu anderen Diagnosen keine engere als durch einen Ähnlichkeitskoeffizienten von 011 wiedergegebene "Verwandtschaft" zeigen. Dieses Ergebnis betont die unterschiedliche Krankheitsausprägung bei jedem einzelnen SLE-Patienten und läßt erkennen, daß die Diagnosestellung eines SLE erschwert wird durch seine vielfältige Symptomatik.

Konnte durch Retrieval-Suchanfragen aufgezeigt werden, daß der SLE nicht selten oligosymptomatisch beginnt, so wird durch das "Symptompuzzle" die Diagnosesicherung des SLE noch zusätzlich erschwert.

Hier wird noch einmal der Stellenwert des Nachweises von n-DNA-Antikörpern erkennbar, dessen diagnostische Spezifität unter Berücksichtigung seiner Konzentration mittels der Retrieval-Suchanfrage dargestellt wurde. In der Varianzanalyse konnte zudem durch die Mittelwertbestimmung des n-DNA-Antikörpers seine diagnostische Wertigkeit für den SLE aufgezeigt werden, zumal der n-DNA-Antikörper in der Diskriminanzanalyse zu den Variablen zählte, die die eindeutigste Diagnosezuordnung ermöglichten.


0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
0.10
0.12
0.14
0.16
0.18
0.20
0.22
0.24
0.26
ABSTAND


0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
0.10
0.12
0.14
0.16
0.18
0.20
0.22
ABSTAND

Andere Dokumentationssysteme und ihre statistische Auswertung

Seit mehreren Jahren werden von verschiedenen Arbeitsgruppen Basisdokumentationen erstellt, mit denen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises statistisch ausgewertet werden.
Mittels dieser Dokumentationssysteme soll zum Beispiel ermöglicht werden, Krankheitssymptomkonstellationen in ihrer dynamischen Entwicklung zu verfolgen oder am Krankheitsverlauf die Effizienz der angewandten Therapie zu beurteilen.

Die Computersysteme CIRCE und MIDAS, von **Rosati** (12) zur Überprüfung diagnosespezifischer Parameter verwand, lassen bezüglich der an sie gerichteten Problemstellung Parallelen zu den Möglichkeiten des Retrieval-Systems, das im Düsseldorfer Rheumaregister Anwendung findet, erkennen. In beiden Systemen ist die Definition einer Patientenmenge gleicher Diagnose und variierender Symptomkonstellation oder durch Festlegung der Symptomatik wie durch und, oder, kleiner als --- und variierender Diagnose bzw. deren prozentuale Verteilung zu den gestellten Rheumadiagnosen möglich.

Das von der American Rheumatism Association entwickelte Datenbanksystem benutzt für die Dokumentation von Patientendaten diagnosespezifische Module wie zum Beispiel Modul A: Rheuma-Anamnese, Modul E: Systemischer Lupus Erythematodes. (Modulsystem der American Rheumatism Association).
Diese Module stehen der statistischen Auswertung zur Verfügung,

wobei aufgrund ihrer diagnosebezogenen Auflistung eine schnelle und spezifische Datentransparenz möglich ist.

Dagegen können bestimmte an die Datenträger gerichtete Fragen, die gleichzeitig mehrere Rheumadiagnosen betreffen, nicht direkt bearbeitet werden.
Eine Datenbank wie sie von Mc Shane als TOD (9) beschrieben wird, zeigt bezüglich der statistischen Auswertung keine wesentlichen Unterschiede zu den Möglichkeiten des Düsseldorfer Rheuma-Registers.
Die explorative Datenanalyse, bei TOD von der einfachen Strukturanalyse bis zur mehrfachen Linear- und nicht Linear-Analyse, lassen sich im Rheuma-Register durch Bereitstellung einer definierten Parametermenge in gleicher Weise auswerten (Diskriminanzanalyse, Bivariate Scatter Plots etc.).
Eine Voraussetzung für einen hohen Informationskoeffizienten ergibt sich aus der von der ARA, wie auch im Düsseldorfer Rheuma-Register angewandten drei-dimensionalen Form der Datenabfrage:

A = Patienten mit Diagnosen des rheumatischen Formenkreises
B = Patientenspezifische Parameter
C = Zeitpunkt der erhobenen Befunde

Die hierdurch ermöglichte Informationstransparenz wird zusätzlich unterstützt durch die zentrale Dokumentation rheumatischer Erkrankungen, die mit zunehmender Zahl abgespeicherter Erhebungsbögen auch im Rheuma-Register der Universität Düsseldorf realisiert wird.

Der Erhebungsbogen der Universitäts-Rheumaklinik Zürich (A.Böni) enthält ähnlich dem Rheuma-Register Blätter für den allgemeinen Gelenk- und Wirbelsäulenstatus, läßt aber für die labordiagnostische Beurteilung einer Erkrankung nur den Befund negativ oder pathologisch zu, sodaß eine unter Berücksichtigung verschiedener Titerstufen differenzierte statistische Auswertung von Labordaten nicht möglich ist.
Ein Bewegungskreuz für die Dokumentation von Motilitätsprüfungen der Gelenke für alle Bewegungsebenen unterstützt in dem von A. Böni vorgestellten Erhebungsbogen die präzise Verlaufskontrolle, ist aber gegenüber dem Rheuma-Register, das den Gelenkbefund aus der Interaktion von Gelenk- und Röntgenmannequin dokumentiert mit einem größeren Zeitaufwand verbunden.

Die Untersuchung von Lindberg und Walsh (14) ergaben, daß mit Hilfe einer bestimmten Anzahl von Krankheitssymptomen, für die eine mathematische Wertigkeit errechnet wurde, eine Diagnosezuordnung erfolgen kann, mit denen im Trainingsbeispiel in 100 % der Fälle die Patienten den entsprechenden Diagnosen zugeordnet wurden.
Für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes erfolgte durch Engel (6) eine Stadieneinteilung der RA mit Hilfe eines Aktivitätsindexes.
Dieser als Summenindex errechnete Wert aus
Ziffer 1: Röntgenbefund
Ziffer 2: Klinische Aktivität, Schmerz, Morgensteife...
Ziffer 3: Humorale Aktivität, BSG / CRP / Fe:Cu
läßt sich auf einem Tischrechnersystem (HP 9830 A) für die

Basisdokumentation verarbeiten. Eine Modifikation zur Festlegung der Bewertungsmaßstäbe ist hier durch die relativ kleine Recheneinheit begrenzt, was unter anderem auch dadurch erkennbar ist, daß alle meßbaren Einzelparameter nicht berücksichtigt werden können. Aber gerade die Einzelparameter können individuell eine sehr große Aussagekraft besitzen, wie am Beispiel der n-DNA-Antikörperkonzentration oder des Rheumafaktors gezeigt wurde. Das hierzu an der Universität Düsseldorf zur Verfügung stehende Datenverarbeitungssystem ermöglicht die Bearbeitung von Problemstellungen, womit jeder gemessene Parameter hinsichtlich seiner individuellen Ausprägung mit jedem Symptom, dessen zeitlich erstmaligem Auftreten und im Falle des Gelenk-Röntgenmannequins dessen Befindlichkeit korreliert werden kann.

Eine umfassende Dokumentation und kritische Verlaufsbeobachtung wie sie im Rheuma-Register auch bei jeder Wiedervorstellung eines Patienten in bestimmten Zeitintervallen erfolgt, unterstützt die Überprüfung und möglicherweise das Auffinden von neuen Diagnose-, Prognose - und Verlaufskriterien für rheumatische Krankheitsbilder.

Zusammenfassung

Von über 600 Rheumapatienten, die im Rheumaregister dokumentiert sind, erfolgte für Patienten mit einer RA, einem MB, einem SLE oder einer primären Osteoarthrose eine statistische Auswertung. Durch die Anwendung von Retrieval-Suchanfragen, BMDP - Programmen sowie Varianz-, Diskriminanz- und Clusteranalysen wurde die diagnostische Relevanz klinischer und serologischer Parameter für diese Diagnosen überprüft.
In Absprache mit den Mitarbeitern aus dem Gebiet der Rheumatologie, der Statistik und der Informatik stellte der Autor zahlreiche Retrievalanweisungen auf, die die Grundlage für alle nachfolgenden statistischen Untersuchungen darstellten.
Auf der Basis von 81 Retrievalanweisungen und sich jeweils anschließendem BMDP-Programm ergab sich für die Laborparameter bis auf die bekannte signifikante Korrelation von Latex-RF / Waaler-Rose-RF ($r = 0,95$) kein Hinweis auf ein neues serologisches Diagnosekriterium. Für die serologischen Parameter wie RF, ANA, und n-DNA-AK konnte der Autor zeigen, daß unter Berücksichtigung ihrer Titer oder Konzentration die diagnostische Aussagekraft dieser Laborparameter eindrucksvoll zunimmt. Die Verteilung der 14 ARA-Kriterien im untersuchten SLE-Kollektiv ($n = 35$) sowie der Vergleich mit anderen SLE-Patientengruppen zeigte, daß hier die Symptomkonstellation aus Arthralgien, Raynaud Symptomatik, Schmetterlingserythem und Haarausfall besonders häufig ist. Mittels der Varianzanalyse konnte der Autor für die Laborparameter wie Gamma-Globuline, Rheumafaktor

und n-DNA-AK darstellen, daß aufgrund der erhaltenen Mittel - werte und ihrer Standardabweichung kein Parameter ausreichend ist zur Sicherung einer der vier untersuchten Diagnosen.
In der Diskriminanzanalyse war nur mit einer einzigen Kombination von Variablen die Diagnosezuordnung mit 52 % maximal. Die Clusteranalyse ergab schließlich, daß bei synoptischer Betrachtung vieler Krankheitssymptome, unter Wegfall einer Wichtung einzelner Parameter, die SPA und die primäre OA differentialdiagnostisch nicht voneinander abzugrenzen waren. Dagegen betonte die Clusteranalyse die Parallelität der Symptom-Konstellation bei RA-Patienten, wodurch den klinischen Krankheitscharakteristika der RA eine gewisse diagnostische Bedeutung gegeben werden kann.
Die Anwendung verschiedener statistischer Analysenverfahren im Rheumaregister war problemlos, verglichen mit anderen Dokumentationssystemen sind hier ebenfalls zahlreiche statistische Fragestellungen lösbar.

Literaturverzeichnis

1) Arthur E. Appel, Leonarda B, Sablay, Ronald A. Golden, Peter Barland, Arthur I. Grayzel, Norman Bank.
The Effect of Normalization of Serum Complement and Anti-DNA Antibody on the Course of Lupus Nephritis.
The American Journal of Medicine V.64 (1978), 274

2) Joseph J. Biando, Norman A. Cummings.
Biochemical. Hematologic and Immunologic Tests.
Rheumatic Diseases (1977), 265

3) Andrei Calin, Jean Porta, James F. Fries, David J. Schurman.
Clinical History as a Screening Test for Ankylosing Spondylitis.
JAMA V.237, N.24 (1977), 2613

4) Alan S. Cohen, William F. Reynolds, Edward C. Franklin, J. Peter Kulka, Marian W. Ropes, Lawrence E. Suplman, Stanley I. Wallace.
Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus.
Bulletin an the Rheumatic Diseases V.21, N.9 (1971), 643

5) P. Davis, Brenda Atkins, R.G. Josse, G.G.V. Hughes
Criteria for Classification of SLE
British Medical Journal 7, (1973), 88

6) J.M. Engel
Verlaufsbeobachtung und Befunddokumentation bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen
Med. Welt, Bd.31, (1980), 138

6) S. Dittrich, M. Heydthausen, R. Liebel
Meddok: A Clinical Information System for Patient Related Documentation
WAMI-PROCEEDINGS (1980)

8) H.J. Lakomek, E. Jacobi, M. Heydthausen, O. Richter, K. Husmann, H.L. Krüskemper
Ein Rheumaregister zur systematischen Erfassung von Krankheitsbildern aus dem rheumatischen Formenkreis
internistische Welt 7, (1981), 277

9) Dennis J. McSchane, Alison Harlow, R. Guy Kraines, James F. Fries
TOD: A Software System for the ARAMIS Data Bank
IEEE Computer Society, Long Beach, Calif. (1979), 34

10) J.M.H. Moll, V. Wright
New York clinical criteria for ankylosing spondylitis
Ann, rheum. Dis. 32, (1973), 354

11) M.J. Riley, B.M. Ansell, E.G.L. Bywaters
Radiological manifestations of ankylosing spondylitis according to age at onset
Ann, rheum. Dis. 30, (1971), 138

12) Robert A. Rosati, J. Frederik McNeer, C. Frank Starmer, Brant S. Mittler, James J. Morris, Andrew G. Wallace
A New Information System for Medical Practice.
Arch. intern. Med. V 135 (1975), 1017

13) R. Bruce Trimble, Alexander S. Townes, Harry Robinson, Stanley B. Kaplan, Robert W. Chandler, Aram S. Hanissian,
Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus (SLE)
Arthritis and Rheumatism, V.17, N.4 (1974), 184

14) T.R. Walsh, D.A.B. Lindberg, E.J. Klinik, G.C. Sharp
Computer-Assisted Baysian Diagnosis of Connective Tissue Diseases
The Information Science Group and Department of Medicine, University of Missouri UDC 681.3: V.20 N.1 (1981), 19

- Danksagung -

Die vorliegende Arbeit entstand während einer Beschäftigung mit dem Rheumaregister an der Universität Düsseldorf.
Herrn Prof. Dr. Krüskemper danke ich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und für die Möglichkeit der Einsichtnahme hinsichtlich Struktur und Aufbau eines klinischen Registers.
Ich danke Herrn Priv.-Doz. Richter, Herrn Dr. Lakomek, Herrn Helmut Schäfer sowie Herrn Heydthausen und Herrn Monser für die kollegiale Zusammenarbeit und die Unterstützung bei allen während meiner Tätigkeit am Register aufgetretenen Fragen.
Im besonderen danke ich Herrn Dr. Lakomek für die freundliche und stetige Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Name:	Gerd Schiffer
Geboren:	17. November 1948 in Wuppertal-Elberfeld
Wohnort:	Oertelstraße 10, 4000 Düsseldorf

Beruflicher Werdegang:

1955 - 1962	Besuch der Volksschule in Wuppertal
1963 - 1966	Lehre als Elektro-Fernmeldemechaniker
1966 - 1968	Tätigkeit als Fernmeldetechniker
1968 - 1970	Besuch der Techniker-Fachschule - Westfalen Technikum - in Dortmund
1970 - 1975	Tätigkeit als Computer-Service-Techniker
1973 - 1976	Besuch des Städtischen Abendgymnasiums in Wuppertal
1976	Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife
seit 1976	Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf